

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Даниела Симеонова Цекова,
Катедра „Органична химия“, ХТМУ, София

За дисертационен труд на тема: **„Реакции на моноциклени анхидриди с циклични имини – метод за синтез на диастереомерни хетерополициклени съединения“.**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научна област: 4. Природни науки, математика и информатика

Научна специалност: 4.2 Химически науки ; Научна специалност: Органична химия

Автор: Александър Свиленов Пъшев

Научен ръководител: доц. д-р Елена Станоева

Научен консултант: доц. д-р Никола Бурджиев

Докторантът Александър Пъшев е представил необходимите материали надлежно подготвени и покриващи всички изисквания за защита на дисертационния труд.

Образование, кариерно развитие и учебно-преподавателска дейност досега

Александър Пъшев е придобил бакалавърската (2013 г) и магистърската си степен (2014 г.) във ФХФ СУ „Св. Кл. Охридски“, като темите и на двете му дипломни работи са свързани с реакции с хетероцикли и синтез на полициклени продукти. От 2015 до 2019 г. той е зачислен като редовен докторант в катедра Органична химия и фармакогнозия, ФХФ – СУ. Успоредно с работата си върху докторантурата, в периода 2015-2017 г. той е водил лабораторни упражнения и семинари по Органична химия за студенти от Биологически факултет в катедра „Органична химия и фармакогнозия“, ФХФ – СУ (като част от докторантура). Освен тези ангажименти, в периода 2015 – 2019, докторанта е работил и като хоноруван асистент в катедра „Химия и биохимия“, МУ-Плевен. От 2019 до момента той е назначен на позиция „асистент“ в катедра „Химия и биохимия“, МУ-Плевен. Посочените биографични данни са в подкрепа на развитието на г-н Пъшев в областта на органичната химия, което съдейства за изграждането му като специалист, и има положителен принос за оформянето на дисертационния труд.

Съответствие на кандидатурата спрямо изискванията за придобиване на ОНС "Доктор"

Работата по представената ми дисертация е свързана със синтез на полихетероцикли съдържащи бензо[а]хинолизидинова система, която се разглежда като ключов фрагмент в много природни и синтетични съединения с разнообразни физиологични свойства.

Представените научни публикации отразяващи резултатите от дисертационния труд са 2 на брой, като и в двете докторанта е първи автор, което е свидетелство за неговия принос към публикуваните данни. И двете публикации са в реномирани списания: Journal of Heterocyclic Chemistry (2023 IF=2), Q3 (15 т.) и Beilstein Journal of Organic Chemistry (2020, IF=2.883), Q2 (20 т.). Общият брой точки от публикации е 35, което напълно покрива минималните изисквания. Има забелязани 6 цитата на една от статиите, публикувана през 2020 г. Представени са и 4 избрани участия в научни форуми.

Дисертационният труд е структуриран като Увод, Литературен обзор, Резултати и обсъждане, Експериментална част, Изводи, Литература и Приложения. Изложен е на 157 печатни страници и съдържа 87 схеми, 7 таблици и 29 фигури. Библиографската справка обхваща 179 източника, което показва, че докторантът е провел обстойно проучване на проблема в литературата и на тази база е разработил подходящ вариант за разрешаването му. Приложението включва 33 комбинации на 1Н и 13С ЯМР охарактеризираня.

Актуалност: Това е една актуална за съвременната фармацевтична химия тема, тъй като намирането на нови методи за получаването на полихетероцикли съдържащи бензо[а]хинолизидинова система е обект на нестихващ интерес, въпреки използваните до днес методи на изолиране на техни представители от природни суровини или посредством получаване на някои от тях чрез многостадийни синтези. Настоящата дисертацията е посветена на разработването на неизследван до настоящия момент подход – циклоприсъединяване между циклични, енолизиращи анхидриди и азометинови съединения като удобен, едностадийен метод за получаване на заместени карбоксилни киселини с лактамен фрагмент, като в ролята на азометини са използвани циклични имини, каквито са производните на изохинолина, с различни заместители при С1 и С3.

Поставените цели в настоящия дисертационен труд е касаят няколко важни посоки:

- **Синтетични:** проучване на приложението на реакцията на циклични имини с енолизиращи анхидриди, като едностадийен метод за получаване на диастереомерни полициклени съединения от бензо[а]хинолизидинов тип, като в ролята на иминен компонент в реакцията са използвани производни на 3,4-дихидроизохинолина. За целта различно заместените производни на изохинолина са добре прецизирани и синтезирани от самия докторант. В ролята на анхидриди са използвани също различни представители, освен типичните – глутаров и янтарен, използвани са и хетероатом съдържащите - дигликолов и тиодиоцетен, анхидрид. Между поставените цели е и: изследване на границите на приложимост на реакцията, както и влиянието на заместителите в изходния имин и структурата на анхидрида върху хода на процеса.

- **Аналитични:** Разделяне и пълно охарактеризиране на получените диастереомерни съединения посредством спектрални и хроматографски метод.

- **Стереохимични:** Проследяване на хода на реакцията посредством ЯМР спектроскопия с цел получаване на информация за възможни реакционни интермедиати и стеричния ход на процеса.

Извършената синтетична дейност и проведените изследвания на процесите и получените продукти имат както чисто фундаментален характер- за развитието на химията на хетероциклените съединения, така и приложен, свързан с намиране на подходящи методи за синтез – по-икономични, по-удобни и целесъобразни.

Приносите също могат да се разглеждат като приноси в няколко аспекта на органичната химия (разбира се взаимосвързани) :

- **Органичен синтез:** Разработен е нов, едностадийен метод за получаване на съединения, съдържащи бензо[а]хинолизидинова пръстенна система, включително и на

кислород- и сяра-съдържащи аналози. За пръв път е наблюдавано образуването на продукти, съдържащи екзоциклична двойна връзка към тетрахидроизохинолинов пръстен, в хода на циклоприсъединителни реакции между анхидриди и имини. Установена е корелация между наличието на електроноакцепторни заместители в близост до реакционния център и наблюдаваната реакционна способност на 1-арил-3,4-дихидроизохинолини в реакции с тиодиоцетен анхидрид. Наблюдаваната корелация не е описвана в литературата

• **Стереохимия и стереоселективност:** Изследвана е стереоселективността на реакцията при различни заместители в C1 на 3,4-дихидроизохинолина. Установена е зависимост на стереоселективността от стеричния обем на заместителя в C1. Изследвана е реакционната способност на 3,4-дихидроизохинолини, съдържащи допълнителен стереоцентър в молекулата в реакции с избраните моноциклени анхидриди. Получени са неописани в литературата сярасъдържащи аналози на бензо[а]хинолизидиновата система, съдържащи ангуларен фенилов заместител под формата на единствен диастереомер.

• **Проследяване на реакции и анализ на циклични стереоизомери:** Структурата на всички синтезирани съединения е еднозначно доказана посредством спектрални методи, елементни анализи, масспектри с висока разделителна способност, а в три от случаите и с рентгеноструктурен анализ. Относителната конфигурация на получените съединения е определена чрез прилагане на ЯМР подходи: константите на спин-спиново взаимодействие NOESY-ЯМР спектроскопия, а в едно от съединенията – и с рентгеноструктурен анализ.

• С принос към фундамента на органичната химия е и предложението за реакционен механизъм, обясняващ получаването на продуктите.

Автореферата отразява съвсем коректно представената в дисертацията информация.

В обобщение, мога да кажа, че както от представеният ми дисертационен труд, така и от биографичните данни, а и от цялостната му публикационна дейност е явно, че Александър Пъшев е изграден млад специалист, с дълбоки познания в областта на органичната химия и заслужава да бъде високо оценен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният ми дисертационен труд напълно съответства на изискванията за придобиване на образователна и научна степен "доктор" съгласно Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ. Въз основа на това и на гореизложеното предлагам на уважаемите членове на научното жури, да бъде присъдена на Александър Пъшев, образователната и научна степен "ДОКТОР" по научно направление 4.2 Химични науки (Органична химия).

25.06.2024 г.

Изготвил становището:

/Доц. д-р Даниела С. Цекова/